

<https://helda.helsinki.fi>

Ihmisen alku

Kere, Juha

2019

Kere , J & Sariola , H 2019 , ' Ihmisen alku ' , Duodecim , Vuosikerta. 135 , Nro 24 , Sivut 2390-2399 . < <https://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo15309.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/323895>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.



Juha Kere ja Hannu Sariola

Ihmisen asku

Modernin kehitysbiologian isänä pidetään saksalaista Hans Spemannia. Hän sai Nobelin palkinnon vuonna 1935 alkion ja sikiön kehityksessä keskeisten induktiivisten vuorovaikutusten löytämisestä. Suomen kehitysbiologian pioneirit Sulo Toivonen, Lauri Saxén, Jorma Wartiovaara, Tapani Vainio ja Anto Leikola keräsivät 1960-luvun alussa Helsingin Kallvikissa vesiliskon munia tutkiakseen niiden alkion kehitystä. Paikalle pärähti paikallinen prättäjengi mustissa nahkatakkeissaan ja rasvateissään. Porukan kingi tiuskaisi herroille: "Mitäs te täällä teette?" Sulo Toivonen – rauhallinen mies – vastasi asiallisesti: "Keräämme vesiliskon munia. Tutkimme niiden avulla alkion kehitystä." Jännittynyt tilanne laukesi, kun kingin naamalle levisi oivaltava hymy: "Ai niit Spemann-tyyppisii kokeit?"

Uuden yksilön elämä alkaa munasolun hedelmöitymisellä, joka on sinänsä lähes ihmeellinen tapahtuma (1). Siittiö hedelmöittää munasolun munanjohtimen kärjen lähellä, josta munanjohtimen hetulamaiset lonkerot, munasarjaripsut (*fimbria ovarica*) nappaavat sen ja ohjaavat sen munanjohtimen sisään. Matka kohti kohtua alkaa (KUVA 1 ja 2).

Hedelmöitymisen jälkeen käynnistyy ennalta ohjelmoitunut solunjakautumisten sarja. Ensimmäisten 5–7 päivän ajan solunjakautumiset tapahtuvat zona pellucidan muodostamassa joustavassa kuoressa, eikä alkion koko kasva tänä aikana läpimitaltaan munasolua suuremmaksi. Solut vain pienenevät joka jakautumisessa lopulta noin sadanteen osaan munasolun tilavuudesta (KUVA 1).

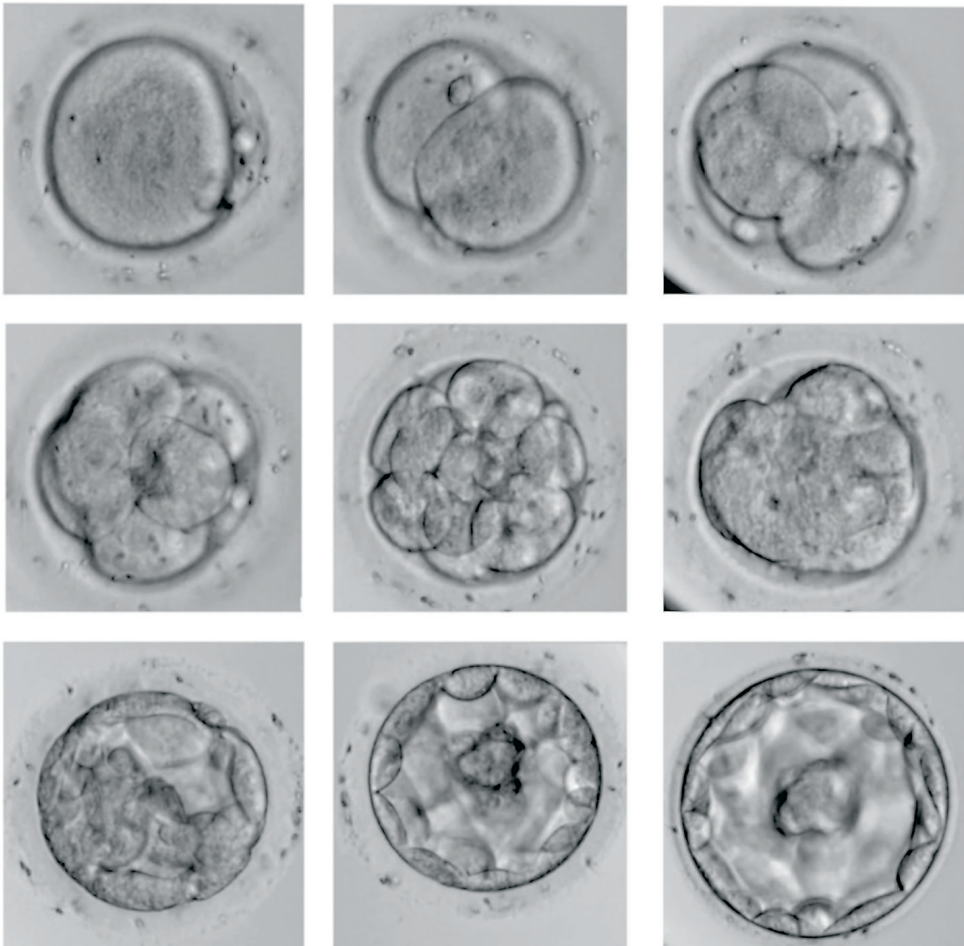
Noin viikon ikäisenä alkion läpimitta kasvaa, zona pellucida ohenee ja lopulta repeää. Alkio vapautuu kuorestaan, kiinnittyy kohdun limakalvon pintaan ja istukan muodostuminen alkaa alkion trofoblastien ja kohdun epiteeli- ja mesenkymaalisten solujen vuorovaikutuksessa. Istukka mahdollistaa alkion aineenvaihdunnalle murroksen. Matkalla munanjohtimesta kohtuun alkioita työntelevät eteenpäin värekarvat, mutta saatavilla on vain pieniä pitoisuuksia mu-

nanjohtimen nesteeseen liuenneita ravinteita ja happea. Kohtuun kiinnittyminen ja istukan muodostuminen äidin tarjoamine verisuonituksineen tuovat sikiön saataville tasaisen suuren glukoosi- ja happipitoisuuden sekä muut ravintoaineet kasvua ja yhä etenevää kudosten erilaistumista varten.

Tämä kaikki on ollut selvää jo kauan (2). Sen sijaan koko ensimmäisten elinpäivien molekulaarinen säätely on jäänyt tutkimuksen saavuttamattomiin. Yksityiskohtaisimmat tietomme perustuvat eläinmalleihin, mutta mikään niistä ei kerro kaikkea ihmisalkion ensi päivien molekyylitason tapahtumista. Tutkimusta rajoittavia tekniisiä esteitä ovat olleet yksittäisten solujen sisältämät vähäiset ainemäärät, olkoon kyse sitten RNA:sta tai proteiineista. Alun perin ihmisen genomiprojektin laukaisema teknologinen kehitys on kymmenisen vuotta sitten edennyt vaiheeseen, jossa yksittäisten solujen ilmentämiä lähetti-RNA-molekyyliä (mRNA) voidaan sekvensoida riittävällä herkkyydellä.

Ensimmäinen viikko: alkiovaihe

Mitä ensimmäisten päivien aikana hedelmöityksen jälkeen sitten tapahtuu? Aivan aluksi käynnistyy ainakin neljä prosessia. Ensimmäi-

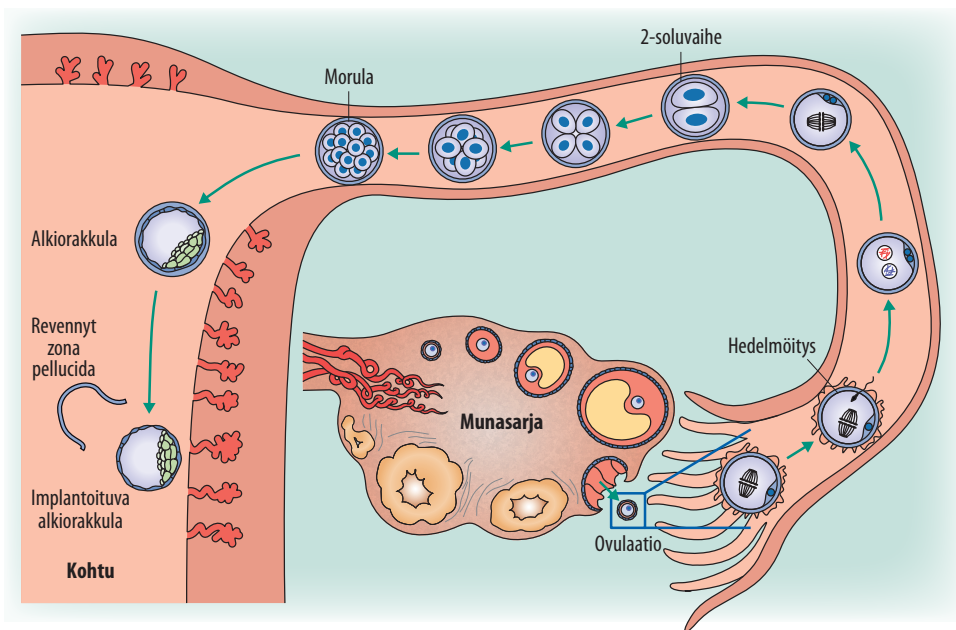


KUVA 1. Alkionkehityksen vaiheet hedelmöittyneestä munasolusta hetkeen ennen zona pellucidan repeämistä. **Yläriivi vasemmalta oikealle:** hedelmöittynyt munasolu, kaksisoluvaihe ja nelisoluvaihe. **Keskimmäinen rivi vasemmalta oikealle:** kahdeksansoluvaihe, kuusitoistasoluvaihe ennen kompaktiota ja kuusitoistasoluvaiheen kompaktioitunut alkio. **Alarivi vasemmalta oikealle:** varhainen blastokysti; blastokysti, jonka keskellä erottuu sisäsolumassa ja reunoilla trofoblastit; myöhäisvaiheen laajentunut blastokysti, jonka ohentunut zona pellucida repeää pian. Kuvat ovat kaappauksia aikasarjasta, joka on tehty in vitro -hedelmöitetyn alkion seurannasta (alkuperäinen video Christel Hydén-Granskog, Helsingin yliopistosairaala).

nen niistä on hedelmöittyneen munasolun muuttuminen täyskykyiseksi eli totipotentiksi. Munasolu on erilaistunut solutyypiksi, jolla on vain yksi tehtävä, hedelmöittyminen tilaisuuden tullen. Jotta jo parin solunjakautumisen päästä syntyisi kaikkeen myöhempään erilaistumiseen kykeneviä täyskykyisiä alkiosoluja (blastomeereja), munasolun molekulaarinen ilmiänsä täytyy purkaa. Tämä tapahtuu munasolulle ominaisten mRNA-molekyylien ja proteiinien hajottamisella. Nelisoluvaiheessa, kaksi päivää hedelmöittymisestä, neljän blastomee-

rin yhteenlaskettu mRNA-määrä on enää noin neljäsosa munasolun mRNA-sisällöstä – kolme neljäsosaa munasolun mRNA-molekyyleistä on purkautunut ribonukleotideiksi. Täyskykyiset solut eivät enää juurikaan muistuta munasoluja (3).

Toinen prosessi liittyy solujen lähipäivinä tarvitseman valtavan DNA-määrän syntetisointiin. Joka solunjakautumisessa niiden yhteenlaskettu DNA-määrä kaksinkertaistuu, ja ennen kohtuun kiinnittymistä solujen määrä suurenee noin sataan. Kun ihmisen diploidi-



KUVA 2. Alkion varhaiskehitys päivään 14 asti, jolloin alkio tunkeutuu kohdun seinämään.

nen kromosomisto sisältää noin kuusi miljardia emäsparia, synteisiin tarvittava määrä on siis yli 600 miljardia emäsparia DNA:ta. Mistä tämä valtava määrä saadaan, kun sekä energian että solujen ulkopuolelta saatavien ravintoaineiden määrä on vähäinen?

Ratkaisu on yllättävän yksinkertainen. Pääperiaate keksittiin ensin merisiilin alkionkehityksessä jo vuonna 1972: DNA:n rakenneosat saadaan munasolun RNA:sta (4). Ihmisen munasolu on elimistön suurin solu, halkaisijaltaan peräti 0,1 mm, ja se sisältää suuren määrän RNA:ta. Kun RNA:ta pilkkotaan, vapautuu ribonukleotideja, joista yksinkertaisella ribonukleotidireduktaasin eli RNR-entsyymien katalysoimalla reaktiolla saadaan deoksiribonukleotideja, DNA:n rakenneosia. RNR-entsyymi ei kuitenkaan yksin suoriudu koko tehtävästä, koska RNA:ta pilkkomalla vapautuu pyrimidiini-ribonukleotidi-uridiinimonofosfaattia (rUMP), kun taas DNA-synteesiin tarvitaan deoksitymidinitrifosfaattia (dTTP). Seuraava avainentsyymi tymidylaattisyntaasi tuottaa sitten rUMP:stä deoksitymidinimonofosfaattia

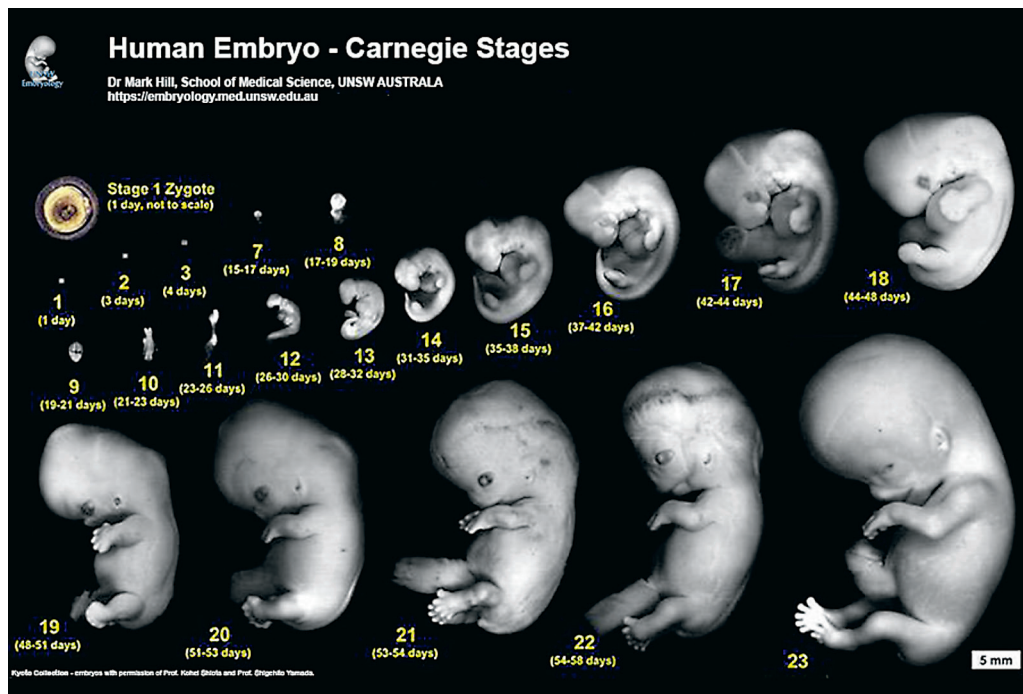
Munasolu on erilaistunut solutyyppi, jolla on vain yksi tehtävä, hedelmöittyminen tilaisuuden tullen

(dTMP), josta kinaasien avulla saadaan DNA-synteesiin tarvittavaa dTTP:tä.

Myös proteiinien osalta vallitsee samantapainen kiertotalous. Aivan alkuvaiheessa ilmentyvien geenien joukossa on lukuisia ubikitiinijärjestelmän geenejä ja joitakin autofagiageenejä, jotka tarvitaan munasolun proteiinien pilkkomiseen (3). Pilkkomistuotteina saatuja amino-

happoja käytetään sitten uuden, täyskykyisen blastomeerin ilmiäsen rakentamiseen, kunhan alkion itse ohjaama proteiinisynteesi käynnistyy.

Jotta alkion perimä voisi alkaa toimia oikein, tarvitaan kolmas prosessi: kromatiinin eli histoniproteiinien ympärille kiedotun DNA:n uudelleenmuovautuminen. Kromatiini aukeaa oikeista kohdista geenien ilmentymistä säätelevien transkriptiotekijöiden paremmin tavoitettavaksi. Täyskykyisten blastomeerien tarvitsemat geenit ovat suurelta osin aivan eri geenejä kuin pitkälle erilaistuneiden somaattisten solujen käyttämät. Nyt nämä geenit on saatava käyttöön, mutta somaattisissa soluissa ne on ollut tarpeen hiljentää erilaistumisen kuluessa.



KUVA 3. Ihmisen alkion ja sikiön kehitys Carnegien vaiheisiin jaettuna.

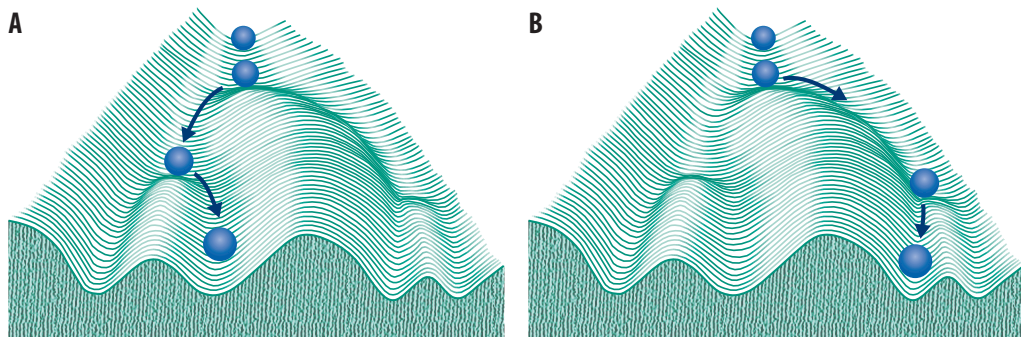
Neljäs keskeinen prosessi on alkion oman genomien käynnistyminen. Se jakautuu ihmisellä kahteen vaiheeseen: nelisoluvaiheessa alkaa varhainen genomien aktivoituminen – ensimmäisen aallon 32:n geenin ilmentäminen. Näistä useimmat koodaavat transkriptiotekijöitä eli geenien luentaa sääteleviä proteiineja. Vuorokautta myöhemmin, kahdeksansoluvaiheessa käynnistyy noin 130 uutta geeniä varsinaisessa alkion genomien käynnistymisvaiheessa (3). Näiden vaiheiden solut ovat täyskykyisiä. Seuraavina vuorokausina käynnistyvien geenien lukumäärä lisääntyy nopeasti kaskadimaisen aktivaation seurauksena, ja solujen ensimmäiset erilaistumisaskeleet otetaan jo ennen alkion kiinnittymistä kohtuun (5). Jo blastokystivaiheessa erottuvat selvästi sisäsolumassa ja koko alkion ympäröivät trofoblastit (**KUVA 1**).

Kehitystä ohjaavat geenit ovat samankaltaisia mutta silti erilaisia

Vaikka eläinlajit ovat ulkonäöltään ja ominaisuuksiltaan hyvinkin erilaisia, niiden kehitysgenit ovat pääpiirteissään samanlaisia. Aika-

naan oli melkoinen yllätys, kun huomattiin, että sukulamaden ja ihmisen ohjelmoitunutta solukuolemaa säätelevät samat geenit. Myös kudosten tunnusomaisia piirteitä säätelevät homeoottisen geeniperheen jäsenet ovat pääpiirteissään samoja banaanikarpäsestä ihmiseen. Ne jopa sijaitsevat kromosomistossa samassa järjestyksessä kummassakin lajissa – joskin monistuneina ihmisessä.

Erityisesti varhaisimmissa kehitysvaiheissa on kuitenkin lajityypillisiä eroja, joiden tarkoitus on selvästi estää erottumassa olevien lajien sekoittumista. Ihmisellä on joukko homeoottisia geenejä. Ne säätelevät sen, mihin ja millaisia elimiä erilaistuu sikiön kehityksessä. Homeoottiset proteiinit ovat muiden geenien toimintaa sääteleviä transkriptiotekijöitä, joista monet toimivat elinkaaremme aikana vain 1–2 vuorokauden ajan alkion käynnistymisessä. Seitsemän näistä geeneistä ilmenee ensimmäisen kerran neli- ja kahdeksansoluvaiheen alkioissa, eikä niitä ole löydetty mistään muusta ihmisen kudoksesta tai edes syöpäsoluista (3). Monia näistä ei ole esimerkiksi hiirenkään perimässä ollenkaan, vaan ne löytyvät vain kädellisistä.



KUVA 4. Waddingtonin ”lumipallomalli” erilaistumisesta. Ylärinteestä liikkeelle lähtevät lumipallot eli erilaisumattomat solut törmäävät alas pyöriessään yhä uusiin esteisiin eli sikiössä induktiivisiin signaaleihin. Niiden vaikutuksesta solu vähitellen erilaistuu, ja mäen alla se on saanut lopulliset ominaisuutensa. Kussakin päätepisteessä solujen ulkonäkö ja toiminta poikkeavat toisistaan, koska törmäilyhistoria on erilainen.

Usein ajatellaan, että juuri aivan elämän alussa toimivat geenit olisivat erityisen hyvin säilyneitä lajien välillä. On kumminkin muistettava aasien ja hevosten tragedia, kun ne saavat yhdessä varmaankin mielestään kauniita, mutta lisääntymiskyvyttömiä muuleja. Näyttääkin olevan niin, että alun voi järjestää monella eri tavalla, ja läheisillekin lajeille on evoluution näkökulmasta edullista se, että ne erottelevat jo varhain oikeanlaiset sukusolut ja käynnistysmekanismit ja välttävät muulien kohtalon.

Solujen väliset kontaktit syntyvät kuusitoistasoluvaiheessa

Alkionkehityksen ensimmäisten päivien tapahtumia on ollut mahdollista kartoittaa, koska ne näkyvät jälkinä solujen mRNA-sisällössä. Yksi aivan varhaisimman vaiheen alkiodien mielenkiintoinen piirre on, että ne ilmentävät vain niukasti geenejä, joiden tuotteet välittävät solu-solukontakteja tai toimivat reseptoreina tai ligandeina. Solujen tehtävä on aluksi vain jakautua ja saada oma genomi toimintakuntoon – koko sikiönkehitykselle tärkeä solujen välinen kommunikaatio alkaa vasta hieman myöhemmin, kolmantena ja neljäntenä päivänä hedelmöityksestä.

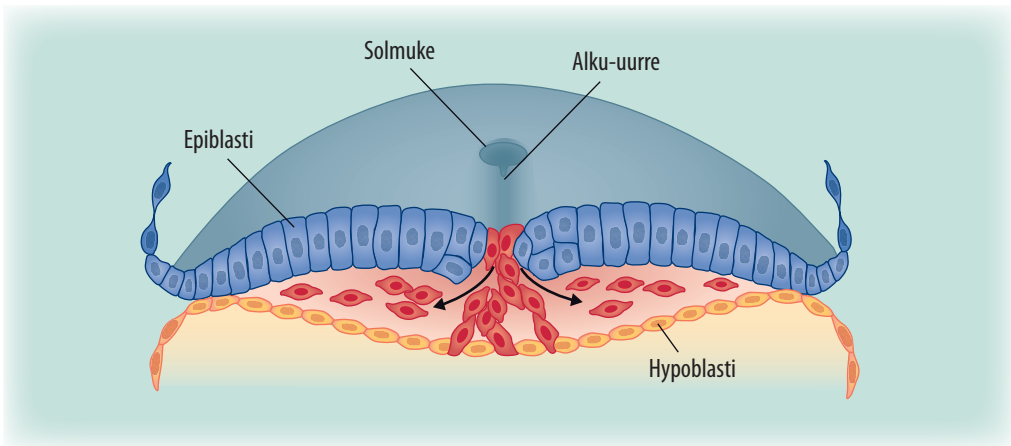
Solujen välisten kontaktien synnyn ensi vaihe on suorastaan näkyvässä, kun kuusitoistasoluvaiheessa tapahtuu kompaktio, jonka tuloksena alkioa aletaan kutsua morulaksi eli muuraimeksi (morum). Ennen kompaktiota

solut ovat pyöreitä ja selvästi erottuvia, kun taas morulan solut ovat tiukasti toisiinsa kiinnittyneitä ja alkio näyttää pieneltä kudokskappaleelta (**KUVA 1**). Morulavaiheesta alkionkehitys etenee blastokystavaiheeseen, jossa aktiivisten ionipumppujen ja vesikanavien toiminnan avulla alkion sisään muodostuu nesteontelo. Nesteontelon kasvaessa erottuvat toisistaan yhä selvemmin sisäsolumassa, josta itse sikiö muodostuu, ja nesterakkulaa ja koko alkioita ympäröivät trofoblastit, joista kehittyvät istukan sikiönpuoleinen solukko ja sikiökalvot.

Solumäärän ja nesterakkulan kasvu venyttävät zona pellucidan ohueksi, kunnes se lopulta repeää ja alkio jättää sitä aluksi suojanneen kuoren. Nyt alkio on valmis kiinnittymään kohtuun alkion trofoblastien ja kohdun solujen vuorovaikutuksen avulla. Alkion kehitysvaiheet (**KUVA 3**) jaetaan usein Carnegien vaiheisiin (samannimisen instituutin mukaan). Niitä on 23, ja ne perustuvat morfologisiin kriteereihin ja kattavat ihmisen kehityksen noin 60 ensimmäisen vuorokauden ajan. Tässä vaiheessa alkiovaihe päättyy, minkä jälkeen siirrytään kehityksessä sikiövaiheeseen.

Alkionkehityksen avaintekijät: vuorovaikutus, viestigradientit ja viestien yhdistely

Jo alkionkehityksessä keskeinen ulottuvuus on vuorovaikutus. Kehitystä solusta yksilöksi säätelevät induktiiviset vuorovaikutukset. Ne ovat



KUVA 5. Gastrulaatiossa kaksilevyinen alkio muuttuu kolmikerroksiseksi. Samalla kaikki kolme kerrosta määräytyvät tulevaan erilaistumiseensa ja kehon akselit määräytyvät.

kudosten viestintää, jossa sanojen sijaan viestiä vievät signaalimolekyylit: kasvutekijät, soluväliaine, solukalvon proteiinit ja solujen väliset aukot. Ne indusoivat kohdekudoksessa vasteen, joka voi tarkoittaa solun jakautumista, erilaistumista, vaellusta tai ohjelmoitunutta kuolemaa. Erilaistuminen etenee vaihe vaiheelta induktiivisten vuorovaikutusten ketjuna. Yksinkertaisesta tulee monimutkainen.

Brittiläinen Conrad Waddington on verrannut erilaistumista lumiseen rinteeseen, jota myöten lumipallot vyöryvät alas (**KUVA 4**). Ne törmäävät pudotessaan esteisiin, jotka muuttavat lumipallojen kulkusuuntaa. Mäen alapäässä lumipallot ovat lopulta eri paikoissa eli erilaistuneet eri tehtäviin. Kullakin solutyypillä on oma induktiohistoriansa. Rinteessä esteet ovat kiviä ja puita. Sikiössä ne ovat erilaisia signaalimolekyyliä. Niitä on suhteellisen vähän ja harvat ovat vain yhdelle elimelle tyypillisiä.

Toinen ulottuvuus on viestin voimakkuus. Äänenvoimakkuus vaikuttaa siihen, miten puheen viesti tulkitaan – huudetaanko naama punaisena vai lausutaanko samat sanat hiljaa. Aivan samaan tapaan signaalimolekyylien joukossa on morfogeeneja, joiden pitoisuus määrää vasteen laadun. Tämä tunnetaan Ranskan lippu-teorian, jossa morfogeenin suuri pitoisuus saa aikaan sinisen, kohtalainen valkoisen ja pieni pitoisuus punaisen värin. Morfogeenia erit-

tävästä kudoksesta tasaisesti pienenevä pitoisuusgradientti aiheuttaa laadultaan erilaisia vasteita. Aktiviini tarjoaa tästä klassisen esimerkin. Alkion kantasolukon vaste aktiviiniin riippuu annoksesta: 0,1 ng/ml aktiviinia tekee kantasoluista verisoluja, 1 ng/ml lihaksia, 10 ng/ml selkäjänteen ja 100 ng/ml sydänlihaksen.

Kudosten erilaistumisen alku: kaksilevyisen alkion gastrulaatio

Sisäsolumassan erilaistumisessa muodostuu ensin kaksikerroksinen alkiolevy, jonka ylempi kerros on nimeltään epiblasti ja alempi hypoblasti. Epiblastin ja hypoblastin muodostuttua tapahtuu gastrulaatio. Eteläafrikkalainen kehitysbiologi Lewis Wolpert on avannut sen keskeisen merkityksen nasevasti: ”Sinun elämäsi tärkein tapahtuma ei ole syntymä, hää tai kuolema, vaan gastrulaatio.” Silloin määräytyvät alkion kaikkien solujen kohtalo sekä elimistön akselit: vasemman ja oikean epäsymmetria sekä ylä- ja alapää. Jos gastrulaatio epäonnistuu, alkio abortoituu seuraavien kuukautisten mukana. Nainen ei edes huomaa olleensa raskaana. Tyypillinen gastrulaation epäonnistumisen syy on kromosomivika.

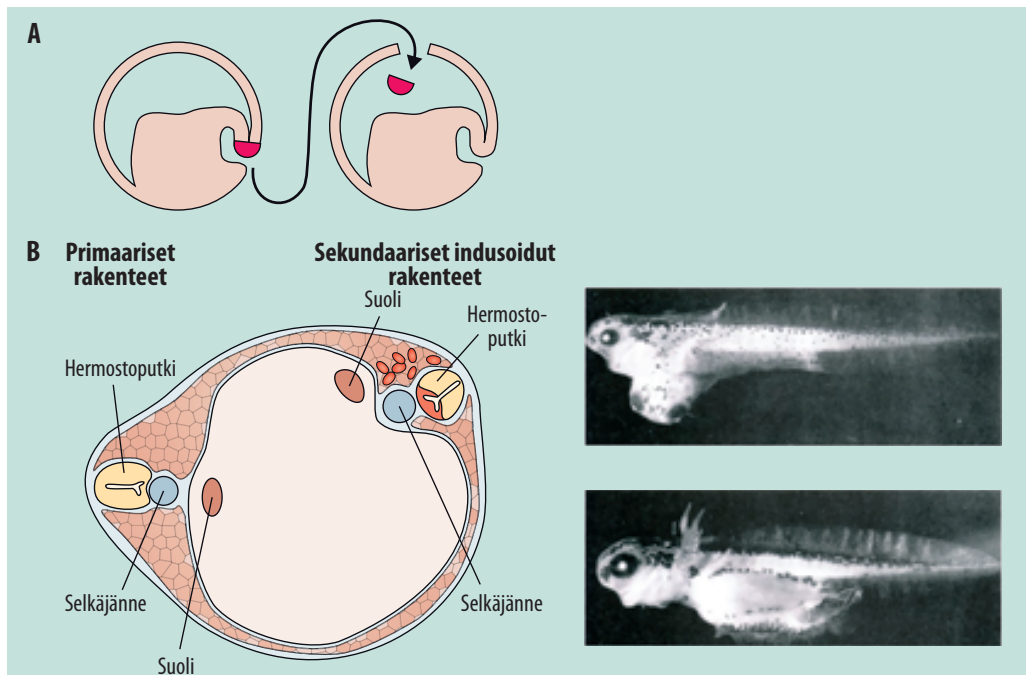
Gastrulaatiossa epiblastista kehittyneen ektodermin soluja vaelttaa alkion keskiviivaan muodostuvan alku-uurteen kautta hypoblas-

tiin, jossa ne tuhoavat alkuperäiset solut ja korvaavat ne pysyvällä endodermilla. Ektodermista seuraavaksi vaeltavat solut tunkeutuvat ektodermin ja endodermin väliin ja muodostavat mesodermin. Nyt alkiossa on kolme kerrosta, joista tulevien viikkojen ja kuukausien aikana erilaistuvat kaikki elimet. Ektodermista tulee esimerkiksi ihoa ja hermosto. Mesodermista muodostuu rustoa, luustoa sekä virtsa- ja sukupuolielimet. Endodermista tulevat muun muassa suolisto ja verenkiertoelimestö (**KUVA 5**).

Sikiön kehityksen eri vaiheita ohjaavat signaalikeskukset – armeijan päämajoja vastaavat rakenteet, joista erittyvät molekyylit ohjaavat morfogeneesiä. Gastrulaatiossa keskeiset kaksi signaalikeskusta ovat solmuke ja selkäjänne. Solmuke ohjaa vasen-oikea-akselin kehitystä ja selkäjänne etu-taka-akselin muodostumista (**KUVA 5**).

Hermoston varhaiskehitys

Mesodermi indusoi epiblastiin hermostolevyn, jonka reunaan kehittyy hermostopiena. Sen syntymistä pidetään ihmisalkion kokeellisen tutkimuksen takarajana (14 vuorokautta). Gastrulaation päättyessä alkaa hermostolevyn kääriytyminen hermostoputkeksi, mitä kutsutaan neurulaatioksi. Hermostolevyn keskialue kääriytyy putkeksi ensin. Sen jälkeen putken sulkeutuminen etenee ylös- ja alaspäin. Viimeiseksi sulkeutuvat hermostoputken kumpaankin päähän jäävät reiät eli neuroporit. Jos yläpää jää auki, aivot huuhtoutuvat lapsiveteen. Tilaa kutsutaan akraniaksi tai anenkefaliaksi, siis aivottomuudeksi. Jos alapää jää auki, seurauksena on selkäydinkalvo-selkäydintyrä (meningomyeloseele) tai selkärankahalkio (spina bifida).



TIEDELAATIKKO. Nobelin palkinto yhdellä onnistuneella kokeella. Spemannin klassinen mikrokirurginen koe, jossa osoitettiin kudosisuorovaikutuksen merkitys sikiön kehityksessä. Vesiliskon gastrulavaiheisen alkion alkusuun yläreuna irrotettiin (A, punainen täplä) ja siirrettiin toisen alkion takaosaan, johon indusoitui ylimääräinen hermostoputki (B, sekundaariset rakenteet). Valokuvissa on kaksi alkioita, joiden vatsapuolella nähdään siirteen indusoimia pään ja vatsan rakenteita. Leikattujen alkoiden kuolleisuus oli suuri, ja ainoastaan yksi koe onnistui. Sen Spemann sitten julkaisi, ja hänelle myönnettiin Nobelin palkinto! Sulo Toivonen ja Lauri Saxén jatkoivat Helsingin yliopistossa hermoston kehityksen tutkimista. Heidän kokeissaan alkiot eivät kuolleet, koska he sterilioivat kaikki kokeissa käytetyt reagenssit ja instrumentit.

Hermostoputken sulkeutuessa hermostolevyn reunan eli hermostopienan solut irtoavat levystä ja vaeltavat eri puolille alkiota. Hermostopiena on kameleontti, josta erilaistuvat muun muassa ääreishermosto, osa kallon luista, hampaan kiillesolut ja melanosyytit. Neurulaatio päättyy neljännellä kehitysviikolla.

Epämuodostumat

Mitkä ovat varhaisimmat kehityshäiriöt, joista huolimatta voi jäädä henkiin? Kromosomivika aiheuttaa sikiön keskenmenon. Hengissä säilyvistä kehityshäiriöistä varhaisimpia ovat alkion halkeamiset, joita ennen kutsuttiin siamilaisiksi kaksosiksi ja nykyään kefalo- tai torakopaguksiksi sen mukaan, mistä kohtaa yksilöt ovat kiinni toisistaan. Pagus saa alkunsa viimeistään blastokystavaiheessa.

Gastrulaation häiriöitä ovat vasen-oikeakselin häiriöt eli isomerismit. Vasemmassa isomerismissä vallitsevat vasemman puolen ominaisuudet. Kummassakin keuhkossa on kaksi lohkoa ja pernoja on monta. Oikeassa isomerismissä keuhkoissa on kolme lohkoa ja perna puuttuu. Samaan koriin kuuluu myös situs inversus. Siinä kaikki elimet ovat peilikuvan tavoin väärellä puolella.

Teratoomat ovat kasvaimia, joissa on runsaasti erilaisia kudoksia sikin sokin. Niiden synty saattaa liittyä pieleen menneeseen gastrulaatioon. Teratoomat ovat peräisin sukusoluisista, joiden erilaistuminen on käynnistynyt neutseellisesti (6). Koska niissä nähdään hyvin laaja kirjo eri elinten kudoksia, gastrulaation on tähtynyt tapahtua. Gastrulaatioon liittyvät kehon organisaatioon johtavat viestit ovat kuitenkin jostain syystä epäonnistuneet.

Suurin osa epämuodostumista saa alkunsa organogeneesin kuluessa. Se alkaa gastrulaation päättyessä sikiön neljännellä kehitysviikolla ja päättyy pääosin yhdeksännellä kehitysviikolla. Muutamat elimet, kuten hampaat ja hermosto, jatkavat kuitenkin erilaistumistaan vielä syntymän jälkeen. Organogeneesivaiheessa sikiö on herkimmillään kehitystä vaurioittaville ulkopuolisille tekijöille eli teratogeeneille.

Alkionkehityksen ihmeelliset kuukaudet

Uuden ihmisyksilön kehityksen näkökulmasta raskauden ensimmäiset pari kuukautta ovat tärkeimpiä. Silloin kaikki elimet saavat pääasialliset solutyypinsä, muotonsa ja paikkansa. Sydän saa muotonsa jo kuuden viikon kuluttua hedelmöityksestä Carnegien vaiheessa 16, kun alkio on noin 1 cm:n mittainen (KUVA 3). Alkionkehityksen loppuvaiheessa noin kahdeksan viikkoa hedelmöityksestä alkio on kasvanut noin 3 cm:n mittaiseksi. Silmäluomet ovat muodostuneet ja ulkokorvan rakenteet alkavat hahmottua. Sormet ja varpaat ovat erottuneet jo edellisessä vaiheessa. Seuraavien viikkojen aikana sikiö alkaa saada yhä enemmän vauvamaisia muotoja. Ennenaikaisena syntyvä noin kuuden kuukauden ikäinen sikiö (23–25 raskausviikkoa) voi jo säilyä hengissä.

Lopuksi

Alkion- ja sikiönkehitys ovat ihmeellisen kauniita tapahtumia, jotka ovat evoluution kuluessa hioutuneet useimmiten onnistumaan. Moni asia voi silti mennä pieleen, ja ehkä juuri siksi lapsen syntymä on jokaiselle vanhemmaksi tulevalle pieni ihme. ■

JUHA KERE, LKT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, molekyyli-genetiikan professori
Karoliininen instituutti, Tukholma
Ryhmänjohtaja, Folkhälsanin tutkimuslaitos, Helsinki sekä kantasolujen ja metabolian tutkimusohjelma STEMM, Helsingin yliopisto

HANNU SARIOLA, kehitysbiologian professori
Medicum, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

KIRJALLISUUTTA

1. Kere J. Hedelmöityksen ihme. Duodecim 2011;127:2467–72.
2. Sariola H, toim. Kehitysbiologia – solusta yksilöksi. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2003.
3. Töyhönen V, Katayama S, Vesterlund L, ym. Novel PRD-like homeodomain transcription factors and retro-transposon elements in early human development. Nat Commun 2015;6:8207.
4. Noronha JM, Sheys GH, Buchanan JM. Induction of a reductive pathway for deoxyribonucleotide synthesis during early embryogenesis of the sea urchin. Proc Natl Acad Sci USA 1972;69:2006–10.
5. Petropoulos S, Edsgård D, Reinius B, ym. Single-cell RNA-seq reveals lineage and X chromosome dynamics in human preimplantation embryos. Cell 2016;165:1012–26.
6. Ashley DJB. Origin of teratomas. Cancer 1973;32:390–4.



JUHA KERE on molekyyliгенеetikko ja perinnöllisyyslääkäri, jonka kiinnostus on yhä enemmän suuntautunut elämän alkuun. Yksi hänen pääasiallisia tutkimuskohteitaan on ymmärtää ensimmäisten geenien käynnistymistä alkiossa ja sitä, miten geenit ohjaavat ensi päivien kehitystä, munasolun muuttumista kaikkikykyisiksi kantasoluiksi. Elämän suurin uudelleenohjelmoinnin ihme!



HANNU SARIOLA on kehitysbiologi ja lastenpatologi. Hänestä tuli aikoinaan lääkäri, koska myöhästyi genetiikan pääsykokeista ja oli kuitenkin vahingossa päässyt lääkäriin. Hänen tutkimuksensa keskeinen teema on kudosten vuorovaikutus sikiöaikana, se miten solusta tulee yksilö kudosten keskustellessa. Hän on vinyt lääkärisen opiskelijat sikiöavaukseen viimeiset 20 vuotta. Tämän takia opiskelijat ovat nimenneet Kehitys ja perimä -jakson Mikä meni pieleen? -jaksoksi.